

Aus dem physiologischen Institut der Universität Innsbruck

(Vorsteher : Professor Dr. E. Th. VON BRÜCKE)

**SUR LE RETOUR DU CŒUR
A SA FRÉQUENCE NORMALE
APRÈS UNE STIMULATION DU VAGUE**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE BÂLE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roland BRÜCKNER

DE BÂLE.

LIÈGE

H. VAILLANT-CARMANNE, S. A., IMP. DE L'ACADÉMIE

4, PLACE SAINT-MICHEL, 4

1937

10.862



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546701_0133

Aus dem physiologischen Institut der Universität Innsbruck

(Vorsteher : Professor Dr. E. Th. VON BRÜCKE)

**SUR LE RETOUR DU CŒUR
A SA FRÉQUENCE NORMALE
APRÈS UNE STIMULATION DU VAGUE**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE BÂLE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roland BRÜCKNER

DE BÂLE.

LIÈGE

H. VAILLANT-CARMANNE, S. A., IMP. DE L'ACADÉMIE

4, PLACE SAINT-MICHEL, 4

1937

10.862

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. F. VERZÁR.

Tag der Promotion : 12. Juli 1937.



SUR LE RETOUR DU CŒUR A SA FRÉQUENCE NORMALE APRÈS UNE STIMULATION DU VAGUE

PAR

Roland BRÜCKNER (Bâle).

(Institut de Physiologie de l'Université d'Innsbruck)

(10 figures)

De même que l'effet *inotrope* négatif, que produit dans le cœur la stimulation du vague, se dissipe en forme d'*escalier* après cessation de cette excitation, de même la *fréquence cardiaque* revient progressivement à la normale après un arrêt dû au vague. Jusqu'à présent on n'a pas recherché sur un cœur complètement isolé (par exemple en survie) ou du moins sur ses centres automoteurs eux-mêmes, si cette augmentation de fréquence évolue d'une façon *absolument continue*. En fait, la courbe selon laquelle la fréquence d'un cœur isolé, qui a été précédemment inhibé par voie nerveuse, revient à sa valeur primitive, devrait être une fonction de la chute de concentration de l'acétylcholine formée pendant la stimulation vagale. On se trouve en présence de conditions très compliquées quand on observe, après la stimulation vagale, la ré-accélération du rythme des cœurs *in situ*, qui sont restés intercalés dans la circulation et qui, par conséquent, sont restés en rapport nerveux et humoral avec l'organisme entier. C'est de ces phénomènes qu'il sera question dans ce qui va suivre.

On connaît en somme peu de choses sur le retour au rythme normal d'un cœur *in situ* de Mammifère, consécutivement à une stimulation vagale ; et ceci s'explique par le fait que les méthodes d'enregistrement des contractions cardiaques usitées jusqu'ici (courbes de pression artérielle, pléthysmographe, électrocardiographe, etc.) ne permettent guère de déceler des modifications légères et fugaces de la fréquence cardiaque. Au contraire, de telles modifications peuvent aisément être enregistrées d'une façon parfaite, même sur des cœurs

de Mammifères à rythme fréquent, au moyen de l'*Inscripteur de temps* de A. FLEISCH ⁽¹⁾.

Le principe de cet appareil est le suivant : le phénomène isolé qui se reproduit constamment (contraction cardiaque, chute d'une goutte, etc.) ferme et ouvre un circuit I. Lors de la fermeture du circuit I, le courant d'un deuxième circuit II est interrompu pendant 0.12 seconde. Le courant du circuit II passe par les spires d'un électroaimant animé d'un mouvement de rotation à vitesse constante. Tant que l'électro-aimant est alimenté par le circuit II, il élève verticalement la plume de l'appareil qui est guidée le long d'un fil. Pendant l'interruption temporaire du circuit II (conséquence de la fermeture de I) la plume, qui est sollicitée par un ressort spiral, redescend rapidement vers son point de départ. Immédiatement après (nouvelle fermeture de II) elle recommence son ascension verticale. Les intervalles de temps qui séparent deux systoles cardiaques consécutives s'inscrivent ainsi sur un kymographe à rotation lente comme des « ordonnées » sensiblement verticales. Pour les déplacements les plus rapides de l'inscripteur du temps, 1 mm. de hauteur d'ordonnée = 0.01 seconde.

Chez 25 Chats et 21 Lapins, nous avons étudié comment se comporte la fréquence cardiaque après des stimulations vagales efficaces. En règle générale, les Chats étaient narcotisés au dial, les Lapins à l'uréthane. Section et isolement des vagues ; respiration artificielle ; ouverture du thorax sur la ligne médiane. Les parois thoraciques étaient écartées au moyen d'ériges ; le péricarde, fendu, était fixé à la paroi thoracique par des points de suture. Pour enregistrer les contractions, nous avons relié la pointe du cœur (ou, dans quelques expériences, l'oreillette droite) au moyen d'une serre-fine à un levier convenablement chargé, dont l'extrémité en platine était recourbée. A chaque systole, grâce à un contact à mercure, ce levier fermait et ouvrait le circuit I de l'inscripteur du temps. Pour éviter autant que possible que le cœur ne soit déplacé passivement par les poumons qui sont ventilés artificiellement, le cœur est déposé dans une rigole appropriée (environ 4 cm. de long ; 3 cm. de large et 2.5 cm. de profondeur) soudée elle-même à une forte tige de fer fixée au statif qui porte le levier. Grâce à ce dispositif, la courbe de fréquence ne montra pas de variations, ou du moins des variations si faibles qu'on put se passer de l'emploi de l'appareillage décrit par GREMELS (2).

(1) A. FLEISCH. — *Zeitschr. exp. Med.*, 1930, LXXII, 384 et *Abderhaldens Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden*, Abt. V ; T. 8, p. 905. — On peut se procurer l'appareil chez A. Rhiner, Bougnon 7, Lausanne.

L'enregistrement de l'activité de l'oreillette est avantageux, car les courbes que l'on obtient reproduisent avec fidélité l'action chronotrope du vague (droit) sur l'automatisme du nœud sinusal ; tandis que les ventricules peuvent parfois battre automatiquement même pendant l'arrêt des oreillettes. Après le retour de l'activité cardiaque, les premières contractions de l'oreillette droite sont malheureusement souvent si faibles que les excursions du contact du levier sont trop limitées pour pouvoir être enregistrées ; dans ces cas on fut obligé de relier au levier, non pas l'oreillette, mais la pointe du cœur.

A titre d'introduction et afin de faciliter la compréhension des figures suivantes, nous avons enregistré au moyen de l'*Inscripteur de temps* (figure 1) les réactions à des stimulations vagales de deux cœurs en survie de Grenouille. Dans le premier cas (fig. 1a) une stimulation vagale de 5 secondes ne semble pas avoir excité les fibres sympathiques mêlées aux fibres inhibitrices ; nous constatons, qu'après un arrêt de 7 secondes environ, le cœur recommence à battre et que la diminution des intervalles de temps qui séparent deux contractions consécutives se dispose selon une courbe qui rappelle une hyperbole. Après 25 systoles environ, la fréquence est revenue à la valeur qu'elle avait avant la stimulation vagale (38 par minute).

L'expérience de la figure 1b présente un autre aspect. Dans ce cas, la stimulation vagale dura 47 secondes. Le ventricule reprit ses battements avant la fin de la stimulation vagale ; nous voyons ici que la fréquence des contractions ne revient pas simplement à la normale (30.7 par minute) mais que, après la stimulation vago-sympathique elle monte passagèrement jusqu'au chiffre de 36 par minute (cf. le raccourcissement des ordonnées du temps). Il s'agit ici sans aucun doute d'une réaction consécutive des fibres accélératrices qui ont été stimulées avec le vague, réaction qui, sur le cœur de Grenouille, se manifeste si souvent, après une stimulation vagale, par un effet inotrope positif (renforcement passager des systoles).

Les réactions de ces deux cœurs de Grenouille sont parfaitement claires. Au contraire, sur le cœur in situ de Mammifère, après une stimulation vagale, on observe souvent des modifications de fréquence très variées et difficiles à interpréter.

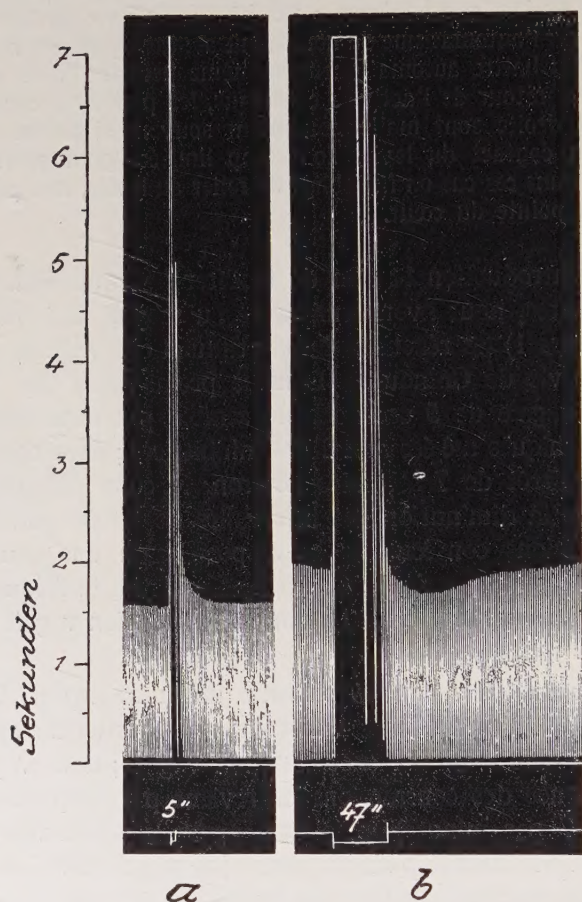


FIG. 1. — *Stimulations vagales chez deux cœurs de Grenouille.*

a) Sans excitation des fibres accélératrices ;

b) avec excitation des fibres accélératrices.

Les « ordonnées » verticales, correspondent, à la durée des révolutions cardiaques (« Inscripteur de temps » de Fleisch). Il en est de même dans toutes les figures suivantes.

Le cas le plus simple, c'est-à-dire une diminution sensiblement hyperbolique de la durée des révolutions cardiaques (cf. fig. 1a) s'observe assez rarement après une forte stimulation vagale. Les deux courbes de la figure 2 proviennent d'un cas de ce genre (Chat

du 4-V-37); la courbe *a* montre l'évolution et la disparition de l'action chronotrope négative du vague sur un cœur non traité (Chat du 4-IV-37); la courbe *a* montre l'évolution et la disparition de l'action chronotrope négative du vague sur un cœur non traité par la physostigmine; la courbe *b* a été obtenue 7 minutes après une injection de 0.3 mgr. de physostigmine. Dans les deux cas, l'effet vagal se dissipe sans aucune discontinuité, c'est-à-dire comme dans l'expérience faite sur le cœur de Grenouille de la figure 1*a*. Chez ce Chat, les ganglions stellaires avaient été extirpés aseptiquement 13 jours auparavant; mais cette intervention ne peut être considérée comme responsable de l'évolution uniforme de la ré-accélération du cœur après cessation de la stimulation vagale. Il semble que, après des stimulations vagales voisines du seuil, un tel retour *continu* à la fréquence normale se rencontre assez souvent (cf. GREMELS, [2], fig. 14*a*, dernière stimulation vagale, et fig. 19*b*, troisième et dernière stimulation).

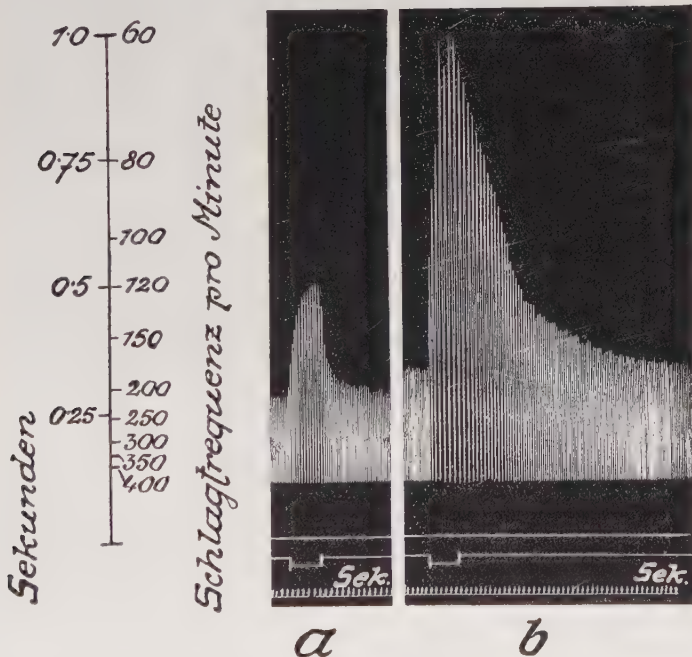


FIG. 2. — Chat n° 17; 4-V-1937; 2200 gr.
a) Stimulation vagale (distance des bobines : 10 cm.) avant injection de 0.3 mgr. de physostigmine.
b) idem (distance : 8 cm.) après physostigmine.

Dans la très grande majorité des cas, après la fin de la stimulation vagale, la chute des ordonnées du temps (c'est-à-dire la diminution de durée des révolutions cardiaques) se produit d'une façon *discontinue*, soit que cette chute subisse un retard passager, soit qu'il se produise une accélération subite. A la suite d'une telle accélération, la fréquence du cœur peut, après la stimulation vagale, devenir un peu plus grande qu'avant la stimulation (comme c'est le cas dans la figure 1*b*) ; on peut ici distinguer deux types de réactions : ou bien l'augmentation de fréquence au delà de la normale se produit très *progressivement* ; ou bien il se produit une tachycardie *subite* quelque temps après la fin de la stimulation vagale. Les résultats des expériences diffèrent d'un animal à l'autre ; mais même chez un animal déterminé, on peut, à des moments différents de l'expérience,

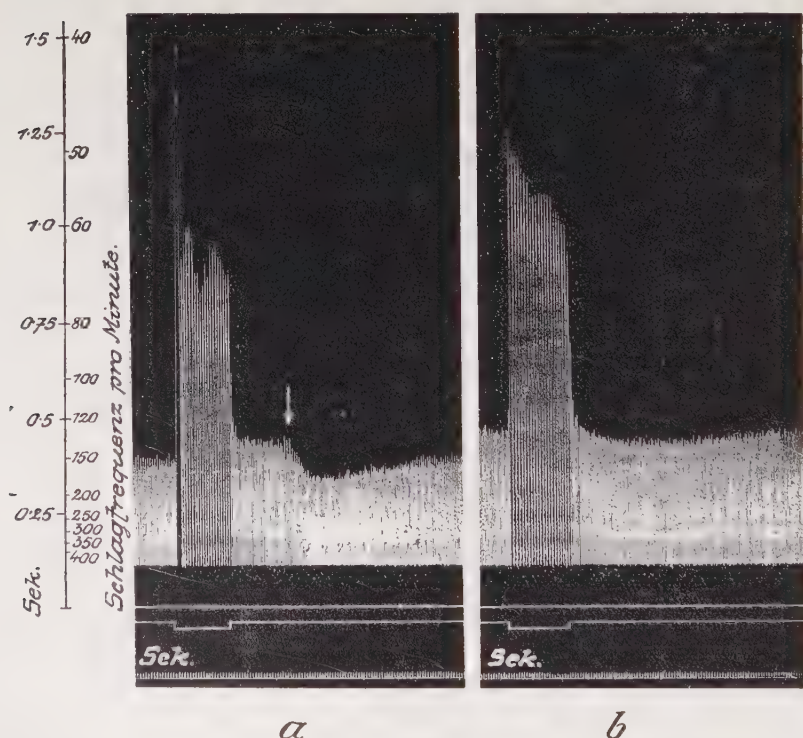


FIG. 3. — *Lapin n° 3* ; 5-XI-1936 ; Tempér. : 30°. Deux stimulations du vague gauche (distance des bobines : 12 cm.) *a* avant, *b* après exclusion des surrénales. L'augmentation temporaire de fréquence indiquée par la flèche est causée par une décharge d'adrénaline.

constater que la stimulation vagale donne des courbes très diverses. L'instabilité de ces résultats ne facilite naturellement pas l'analyse des phénomènes observés.

Examinons d'abord un cas, facile à interpréter d'ailleurs, dans lequel, après stimulation vagale, une différence subite de la fréquence se produisit d'une façon inattendue. Dans la figure 3a nous voyons que, après la fin de la stimulation vagale, la durée des révolutions cardiaques diminue d'abord très rapidement, pour rester ensuite à peu près constante pendant environ 18 secondes (fréquence 140 par minute, contre 158 avant le début de la stimulation vagale). Cependant, après 37 systoles (comptées à partir de la fin de la stimulation) se produit un raccourcissement subit des révolutions cardiaques ; la fréquence monte temporairement à 176 par minute, pour revenir ensuite progressivement à sa valeur primitive.

Dans ce cas, il était légitime de penser à l'action d'une décharge d'adrénaline. Pour contrôler cette hypothèse, nous avons rapidement laparotomisé le Lapin ; nous avons exclu les deux surrénales au moyen d'une pince à mors recourbés et armés de caoutchouc, nous avons refermé l'abdomen et stimulé à nouveau le vague. La fig. 3b montre le résultat : il n'y a plus trace d'accélération subite et passagère de la fréquence cardiaque. Nous reviendrons sur l'accélération à début lent et à évolution encore plus paresseuse qu'on peut voir sur cette courbe après cessation de la stimulation vagale.

Nous avons voulu contrôler si le moment où apparaît l'accélération visible dans la figure 3a, pouvait cadrer avec l'hypothèse d'une décharge d'adrénaline. Nous avons donc, chez plusieurs Chats, injecté de petites doses répétées d'adrénaline (10 à 50 γ) dans la veine cave inférieure. Par exemple, dans une série de six injections d'adrénaline exécutées chez l'un de ces Chats, nous avons vu une accélération cardiaque survenir 33 à 41 contractions après le début de l'injection, ce qui est en parfait accord avec les 37 contractions qui, dans la figure 3a, séparent la fin de la stimulation vagale et le début de l'accélération.

On sait, depuis les observations de TOURNADE, CHABROL et TADITCH (9, 10), qu'une hyperadrénalinémie peut suivre la stimulation des fibres centrifuges du vague. Ces auteurs ont établi de plus que, pendant la stimulation du vague cardiaque, il se produit une excitation d'origine centrale des nerfs vasoconstricteurs des reins. Enfin, ils trouvèrent que peu de temps après le retour de l'activité car-

diaque (après la fin de la stimulation vagale) les vaisseaux rénaux, se dilatent d'abord passagèrement pour se contracter ensuite de nouveau : cette seconde vasoconstriction serait causée par une adrénalinémie. Les mêmes auteurs attribuèrent à l'*anémie* des centres sympathiques spinaux l'excitation, pendant la stimulation vagale, des fibres splanchniques qui innervent les surrénales. Actuellement on ne peut guère douter que les effets observés par TOURNADE (11) et ses collaborateurs ne soient dus principalement à des réflexes ayant leur origine dans les zones vasosensibles.

Cette accélération brusque des pulsations, due à une décharge d'adrénaline, se produisit chez le Lapin n° 3 très régulièrement (bien qu'avec une intensité variable) après chaque stimulation vagale ; mais nous ne l'avons pas retrouvée aussi nettement chez nos autres animaux, même pas chez ceux dont nous avons cherché à augmenter la sensibilité cardiaque à l'adrénaline en extirpant les ganglions stellaires 2 semaines auparavant. Certes, chez l'un ou l'autre de nos animaux, nous avons vu occasionnellement se produire, après une stimulation vagale, des accélérations temporaires, d'ailleurs plus faibles ; mais elles furent toujours si peu constantes, qu'il ne nous fut pas possible, en excluant les zones vasosensibles, d'établir avec certitude leur origine réflexe. Nous pouvons donc dire seulement que, dans ces cas, après cessation de la stimulation vagale, une quantité anormalement forte d'adrénaline fut déchargée dans le torrent circulatoire, et que cette hyperadrénalinémie a causé une augmentation temporaire de la fréquence des contractions.

Il nous paraît extrêmement probable qu'il s'agissait ici d'une suspension *réflexe* de l'inhibition des nerfs excito-sécréteurs de la médullo-surrénale.

A notre avis, l'accélération passagère du rythme, visible dans la fig. 3b, accélération à évolution lente et qui apparaît immédiatement après la fin de la stimulation vagale, plaide également en faveur d'un phénomène réflexe. Nous la considérons comme la manifestation d'une suspension de l'inhibition du tonus des accélérateurs causée par la chute de pression artérielle qu'entraîne la stimulation vagale. A l'appui de cette interprétation nous ferons valoir que, dans le cas considéré (et contrairement à ce qui se passait dans le cas de la fig. 3a), la fréquence cardiaque a déjà recommencé à augmenter pendant la stimulation vagale ; et que cette fréquence avait déjà atteint sa valeur primitive (environ 130 par minute) presque immédiatement

après la fin de la stimulation vagale. Au contraire, dans la fig. 3a, la fréquence est restée basse (environ 140 par minute, contre 158 avant la stimulation vagale) entre la fin de la stimulation vagale et le début de la réaction à l'adrénaline.

Comme dans les deux recherches qui sont illustrées ici, l'excitation secondaire des accélérateurs ne fut manifeste, chez ce Lapin, que dans quelques essais, tandis que d'autres stimulations qui paraissaient produire le même effet vagal, n'étaient pas suivies d'une accélération. Une participation aussi variable des accélérateurs aux manifestations réflexes consécutives à la stimulation vagale a été observée aussi à diverses reprises sur d'autres animaux.

La figure 4b montre d'une façon encore plus démonstrative une accélération que l'on peut évidemment expliquer par une action réflexe des nerfs accélérateurs. Dans ce cas, avant la stimulation vagale, la fréquence cardiaque était de 182 environ par minute ; après cessation de la stimulation, elle monta lentement, pendant à peu près 30 secondes, jusqu'à 207, pour ne retomber à sa valeur primitive qu'après un nouveau laps de 50 secondes. On peut admettre qu'à l'endroit marqué d'une flèche, l'action accélératrice d'une décharge d'adrénaline à peine visible vint s'ajouter à celle des nerfs accélérateurs.

La figure 4c permet de comparer la réaction du même Chat à une injection de 3 γ d'adrénaline, pratiquée quelques minutes plus tard dans la veine jugulaire ; avant l'injection, la fréquence est de 179 ; 35 secondes après l'injection, elle est montée à 214 pour revenir à sa valeur primitive après 60 nouvelles secondes. Après une série de stimulations dont la fin était toujours suivie de l'accélération caractéristique à évolution lente que l'on voit dans la fig. 4b, j'ai détruit la moelle épinière de ce Chat à travers une ouverture pratiquée au trépan dans le crâne. De nouvelles stimulations vagales ne furent plus suivies d'accélération, ce qui prouve bien le caractère nerveux du phénomène.

La courbe de la fig. 4a montre, après une stimulation vagale, une accélération cardiaque plus forte et à évolution plus rapide. Chez ce Chat, narcotisé au chloralose, le cœur battait sur un rythme remarquablement lent (fig. 4a ; fréquence : environ 70 par minute) ; après la stimulation vagale la fréquence augmenta passagèrement pendant 16 secondes (23 contractions) jusqu'à 90. Nous avons observé

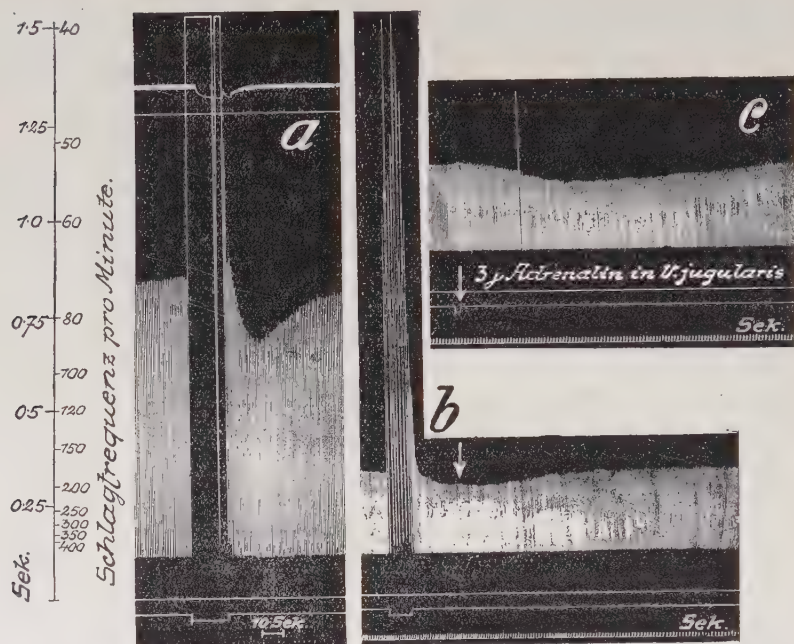


FIG. 4. — a) Stimulation vagale chez un cœur à rythme lent ; après la fin de la stimulation survient une accélération temporaire à évolution relativement rapide (Chat n° 12, 8-IV-1937, 1700 gr. Chloralose. 3.6 mgr. de tartrate d'ergotamine).

b) Stimulation vagale. Accélération plus tardive à décours beaucoup plus paresseux.

c) 6 minutes environ après la courbe b, action d'une injection de 3 γ. d'adrénaline dans la veine jugulaire.

(b et c : Chat n° 18 ; 5-V-1937 ; 3500 gr. L'animal a reçu, 5 minutes avant la courbe b, une injection de 3 mgr. de tartrate d'ergotamine ; température : 39°).

chez plusieurs animaux une telle augmentation de fréquence à évolution relativement rapide ; on l'obtenait avec une facilité particulière chez des Chats auxquels on avait injecté de l'ergotamine et dont le cœur battait assez lentement. Le mécanisme n'en est pas élucidé jusqu'ici. Elle n'était pas modifiée par l'exclusion des surrénales (pincement). Chez un Chat dont on avait extirpé les ganglions stellaires et le sympathique thoracique jusqu'à la 3^e ou 4^e côte, l'accélération qui suivit les premières stimulations vagales fut très faible ; elle manqua même complètement après le tout premier essai ; mais elle se manifesta de nouveau après les stimulations ultérieures, et cela

d'une façon aussi nette qu'avant l'extirpation ganglionnaire. En dépit de cette observation, nous pensons que même cette accélération passagère ne peut s'expliquer qu'en admettant une intervention des nerfs accélérateurs ; soit que chez ce Chat, il persistât des filets accélérateurs qui sortaient de la chaîne sympathique à des étages situés plus caudalement ; soit que le vague lui-même contînt de ces fibres accélératrices ⁽¹⁾ qui auraient été stimulées en même temps, mais dont l'action n'aurait pu se manifester qu'après disparition de l'action chronotrope négative.

En opposition avec les phénomènes décrits jusqu'ici, nous trouvons dans de nombreux cas, après cessation de la stimulation vagale, des discontinuités dans la « remontée » de la fréquence, discontinuités qui ne sont sûrement *pas réflexes*, ni causées par quelque mécanisme nerveux.

De telles discontinuités caractéristiques survinrent très régulièrement (pas dans toutes les expériences cependant) chez des animaux ayant reçu de la physostigmine par voie intraveineuse, chez lesquels, par conséquent, la destruction estérasique de l'acétylcholine était retardée.

La figure 5 montre quatre courbes de ce genre, enregistrées lors de stimulations vagales consécutives, de 10 secondes chacune. Dans toutes les quatre, la chute des ordonnées du temps montre, au point marqué d'une flèche, une inflexion brusque qui est le signe d'une accélération subite du rythme cardiaque. Cette inflexion apparaît régulièrement dans les expériences que nous relatons, quand la fréquence est remontée jusqu'à 140 ou 145 par minute. Mais *la position de l'inflexion change pendant l'apparition et la disparition de l'action de la physostigmine*.

Ceci est très visible dans les quatre stimulations vagales de la figure 5. Lors du premier essai, l'inflexion apparaît après la 70^e contraction cardiaque (comptée à partir du début de la stimulation vagale) ; lors du deuxième essai, après la 62^e ; lors du troisième essai, après la 52^e ; et lors du quatrième (comme d'ailleurs lors des essais ultérieurs, non rapportés ici), après la 35^e contraction. Ce Chat avait reçu 0.3 mgr. de physostigmine trois minutes à peu près avant le début de la courbe de la fig. 5. L'action de la physostigmine

(1) Cf. les résultats de F. JOURDAN et St. J. G. NOWAK (4) qui ont récemment confirmé l'existence de telles fibres chez le Chien.

est au maximum lors de la stimulation *a* ; dans la suite elle diminue de plus en plus (cf. la durée de plus en plus courte de l'effet de la stimulation vagale).

Chez d'autres Chats, nous avons stimulé le vague à diverses reprises très tôt après l'injection de physostigmine de manière à pouvoir observer l'installation des effets du toxique : ces recherches ont

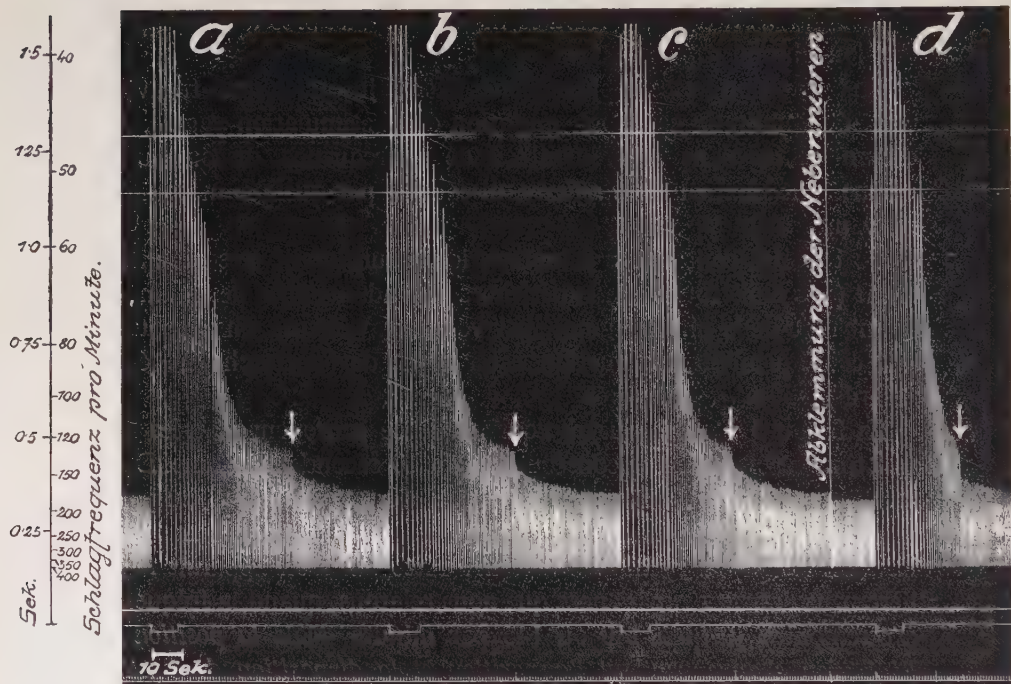


FIG. 5. — Quatre stimulations vagues (distance des bobines : 8 cm.) pendant l'action de la physostigmine (11 h. 7 : 0.3 mgr. i. v.). Les flèches indiquent les inflexions caractéristiques de la courbe, inflexions de plus en plus précoces à mesure que l'action de la physostigmine se dissipe. 11 h. 14 à 11 h. 18 : laparotomie et exclusion des deux surrénales.

(Chat n° 14 ; 19-IV-1937 ; 3200 gr.).

montré que, dans la phase d'augmentation de l'action de la physostigmine, le moment de « l'inflexion physostigmique », recule d'abord dans le temps ; mais qu'ensuite à partir du maximum de l'action du toxique, elle se rapproche de nouveau de la fin de la stimulation vagale, comme nous l'avons vu dans les quatre stimulations vagues de la figure 5. La courbe *b* de la figure 6 est un exemple de ce genre de réaction ; les ordonnées de cette courbe correspondent au nombre

des systoles qui se sont produites, lors de onze stimulations vagales consécutives, entre la fin de la stimulation et l'apparition de l'inflexion de la courbe.

On peut aussi suivre facilement l'installation et la dissipation de l'action de la physostigmine injectée dans les veines, en observant l'effet — d'abord croissant, ensuite de plus en plus faible — de doses constantes d'acétylcholine injectées à diverses reprises à des intervalles de quelques minutes.

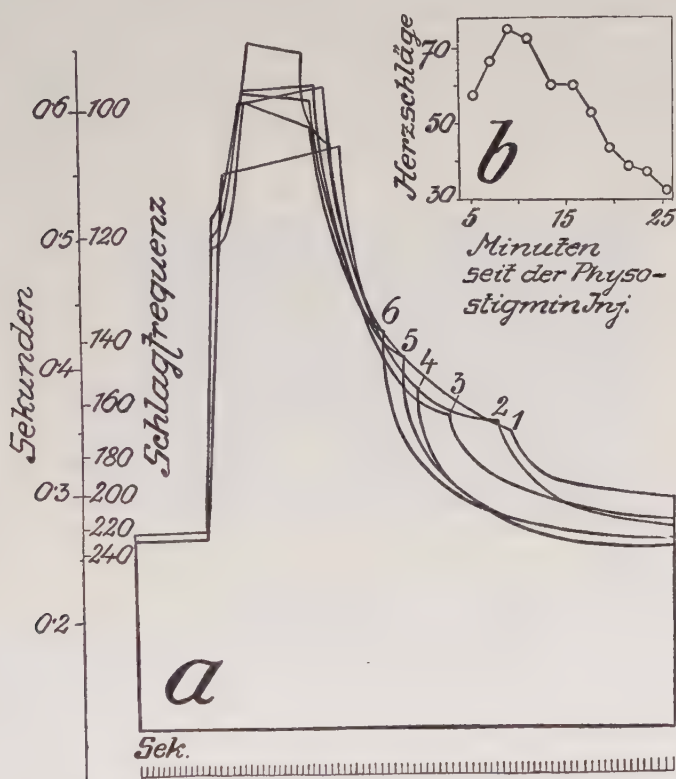


FIG. 6. — a) Contours superposés de six courbes de stimulation vagale. Les chiffres à l'endroit des inflexions indiquent la succession des expériences (Chat n° 16; 20-IV-1937; 2500 gr.). 14 min. avant la première stimulation vagale, 0.4 mgr. de physostigmine; 1 min. avant la première stimulation, 0.2 mgr. phys. b) Déplacement dans le temps de l'inflexion de la courbe pour 11 stimulations vagales consécutives.

Abscisse : minutes après l'injection de 0.5 mgr. de Physostigmine.

Ordonnées : nombre des contractions cardiaques depuis le début de la stimulation vagale jusqu'à l'apparition de l'inflexion.

Lapin n° 20; 22-IV-1937; 2500 gr.)

Les courbes superposées de la fig. 6a correspondent aux contours des courbes des ordonnées de temps de 5 stimulations vagales qui se suivirent pendant la dissipation de l'action de la physostigmine. Elles montrent que l'inflexion ne se produit pas toujours (comme c'est le cas dans la fig. 5) au moment où la *même fréquence* est atteinte mais qu'elle peut apparaître pour des fréquences *très différentes*, même si, au début, la ré-accélération du cœur évolue de façon à peu près semblable (cf. le début de la chute dans les 6 courbes). Mais dans ces 6 expériences, nous voyons de nouveau le déplacement chronologique caractéristique de l'inflexion d'une expérience à la suivante.

Il existe une autre particularité caractéristique de l'accélération brusque des contractions chez des animaux physostigminés, après une stimulation vagale, à savoir que le moment où apparaît l'accélération est indépendant de la *durée* de la stimulation vagale. Chez un Lapin (n° 5, 19-XI-36) qui, 20 minutes auparavant, avait reçu une dose relativement forte de physostigmine (0.55 mgr. pour un poids de 2700 gr.) et chez lequel l'intoxication était en train de se dissiper lentement, nous avons stimulé le vague droit quatre fois, respectivement pendant 5, 10, 20 et 30 secondes : chaque fois le cœur resta arrêté pendant toute la durée de la stimulation. L'inflexion caractéristique de la courbe apparut dans cette expérience, respectivement après la 24^e, la 30^e, la 31^e et la 23^e contraction.

Dans une autre expérience, pour des durées de stimulation de 5 et de 30 secondes elle apparut respectivement après la 23^e et la 28^e systole. L'inflexion se produit donc, toutes choses égales d'ailleurs, un temps déterminé après la fin de la stimulation vagale, c'est-à-dire *après la fin de la libération de l'acétylcholine*.

Le problème du mécanisme de cette discontinuité particulière de la courbe de l'augmentation de fréquence ne peut être résolu actuellement avec certitude. Insistons sur le fait que l'élimination des zones vasosensibles, l'extirpation des ganglions stellaires, l'exclusion des surrénales par pincement, ainsi que la destruction de la moelle épinière n'influencent pas l'apparition de l'« inflexion physostigmique » Elle n'est donc certainement pas causée par un mécanisme nerveux ni par une libération d'adrénaline.

Pour une analyse plus poussée, il serait tout d'abord très utile de savoir si cette inflexion ne se produit vraiment que sur des cœurs physostigminés, ou si elle n'a pas son analogue sur des cœurs non intoxiqués. Considérons la deuxième stimulation vagale de la figure 7b,

la courbe de la figure 7c et la figure 8a : nous y verrons aussi, sur des cœurs non traités par la physostigmine, un *échelon* particulier dans la ré-accelération du cœur qui suit la stimulation vagale. Après une stimulation d'une durée de 16 secondes (fig. 8a) le cœur montre, déjà après la deuxième systole, une fréquence moyenne de 165, pour après 5 systoles, remonter ensuite subitement à la fréquence normale de 220 par minute. La deuxième courbe de la fig. 7b et celle de la fig. 7c se comportent d'une façon qui est, au fond, semblable ; dans ces cas, il s'agit de très courtes stimulations vagues (le court-circuit du circuit d'excitation était ouvert à la main pendant une fraction de seconde). Sur les deux courbes, nous voyons respectivement après la 4^e ou la 5^e systole, un échelon dans la chute de la durée de la période cardiaque : ce phénomène est relativement fréquent.

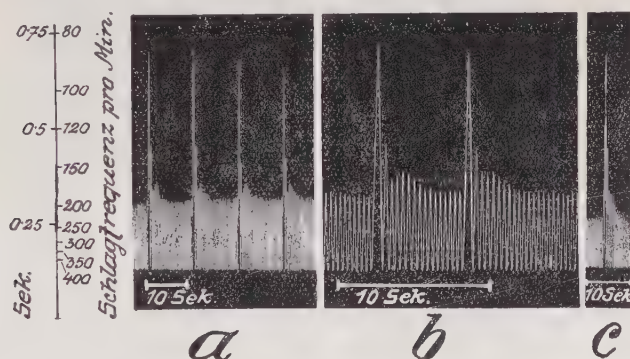


FIG. 7. — Courtes stimulations vagues : Retour à la fréquence normale en forme de ralentissement secondaire qui disparaît rapidement ou en forme d'«échelon». (Cf. les deux dernières stimulations) (*Lapin n° 17* ; 5-III-1937 ; 3400 gr.) Zones vasosensibles exclues.

Sur les autres courbes de la figure 7, on voit à la place de cet échelon une nouvelle augmentation de la durée de la période, c'est-à-dire un ralentissement secondaire — faible d'ailleurs — de la fréquence ; la durée des périodes cardiaques atteint un second maximum de la 4^e à la 7^e systole qui suit la stimulation vagale. Ce ralentissement secondaire, consécutif à une stimulation vagale, est visible sur beaucoup de nos courbes comme aussi sur des courbes de GREMELS (*loc. cit.*) ; elle n'est au fond rien d'autre que « l'échelon » dont il vient d'être

question : c'est ce que montre la comparaison des deux expériences de stimulation de la figure 7b.

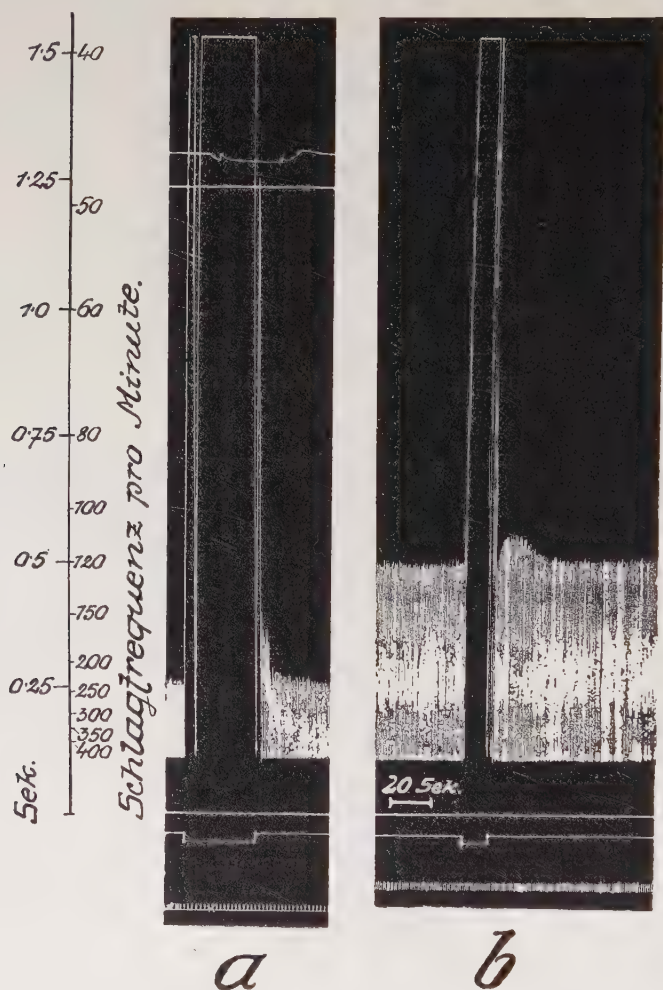


FIG. 8. -- a) « Echelon » dans la ligne de descente des ordonnées du temps après la fin d'une stimulation vagale (*Lapin n° 20*; 22-IV-1937; 2500 gr.). Ganglions stellaires extirpés; surrénales exclues. Pas de physostigmine. Température : 38°. b) Ralentissement cardiaque à évolution lente, consécutif à une stimulation vagale (*Chat n° 10*; 24-III-1937; 1900 gr. Ganglions stellaires extirpés le 2 mars. Les quatre zones vasosensibles ont été exclues. Deux injections de physostigmine de 0.2 mgr. chacune, 60 et 30 min. auparavant).

Le ralentissement secondaire ou l'échelon sont indépendants des zones vasosensibles, de la présence ou de l'absence des nerfs accéléré-

rateurs et du fonctionnement des surrénales. Il nous semble hautement probable qu'on peut l'expliquer par l'*afflux de sang chargé d'acétylcholine apporté par les vaisseaux coronaires vers le nœud sinusal*, car les fibres cholinergiques qui innervent les vaisseaux du cœur sont également excitées lors de la stimulation vagale.

C'est ainsi par exemple que, chez un Lapin (N° 16, 4-III-1937) j'ai observé à diverses reprises que l'oreillette droite se contractait d'abord de deux à quatre fois immédiatement après la fin de la stimulation vagale, puis qu'elle s'arrêtait de nouveau pendant plusieurs secondes. Dans d'autres expériences, au lieu du ralentissement secondaire, nous avons vu se produire temporairement un rythme auriculo-ventriculaire 2/1, c'est-à-dire un effet dromotrope négatif passager. Occasionnellement, on observa aussi, au début de l'action de la phystigmine, une plus forte accentuation du ralentissement secondaire. Toutes ces observations plaident nettement en faveur de l'hypothèse que, dans certaines circonstances, l'acétylcholine qui passe de la paroi des coronaires dans le sang coronaire peut encore exercer une faible action consécutive sur le nœud sinusal ou sur le système conducteur intracardiaque.

On a déjà signalé antérieurement que, lors d'une stimulation vagale, la fréquence cardiaque peut être diminuée non seulement par l'acétylcholine libérée dans le cœur au niveau des centres automoteurs, mais encore par celle qui est produite dans d'autres territoires innervés par le pneumogastrique. C'est ainsi que plusieurs auteurs (SCHERF, 8 ; PUDDU, 6) ont recherché si l'acétylcholine formée dans les *oreillettes* ne pourrait influencer l'activité automatique du ventricule. Le ralentissement faible et à évolution paresseuse du rythme automatique ventriculaire pendant une stimulation vagale devrait également, à notre avis, faire penser à une action possible du sang qui sort des coronaires et dont la concentration en acétylcholine a été augmentée par la stimulation vagale : ce sang, en agissant sur le nœud auriculo-ventriculaire, influencerait le rythme ventriculaire dans un sens chronotrope négatif.

HANSEN et RECH (3) ont apporté une preuve directe d'une action à distance de l'acétylcholine qui diffuse dans le sang à la suite d'une stimulation des nerfs cholinergiques et qui peut encore agir malgré sa rapide destruction par l'estérase sanguine : la stimulation vagale de la femelle gravide du Cobaye produit, *même chez les embryons*, un ralentissement du rythme cardiaque.

En rapport avec ce qui précède, nous attirons encore l'attention sur un autre « ralentissement secondaire », à évolution beaucoup plus paresseuse, mais aussi plus marquée, que nous avons rencontré occasionnellement et dont on trouvera un exemple dans la figure 8b. Dans ce cas, après la fin de la stimulation vagale, la durée systolique tombe d'abord rapidement et revient en 3 contractions à sa valeur primitive (fréquence : 120) ; à cette chute brusque fait suite, en l'espace de 20 contractions, une diminution lente de la fréquence (jusqu'à 109 par minute) ; puis la fréquence remonte — encore plus lentement — de nouveau à la valeur primitive.

Dans ce cas également, il s'agit sans aucun doute d'une action de l'acétylcholine qui est libérée pendant la stimulation vagale et qui est véhiculée encore par le sang vers les centres auto-moteurs.

Cette acétylcholine peut, d'une part, diffuser de la musculature auriculaire vers le sang ; d'autre part, pendant une stimulation du tronc pneumogastrique, il y a une excitation simultanée des constricteurs des bronches et des vasodilatateurs des vaisseaux pulmonaires⁽¹⁾, et des ralentissements secondaires comme ceux de la figure 8b pourraient aussi être causés par l'acétylcholine qui passe des poumons dans le sang veineux pulmonaire et qui est conduite par les vaisseaux coronaires vers le nœud sinusal. Les rapports chronologiques de ce ralentissement cadrent bien avec cette façon de voir ; dans l'artère pulmonaire nous avons, à diverses reprises, injecté 5 γ d'acétylcholine et nous avons observé, consécutivement à cette injection, un faible ralentissement du cœur, qui commençait après 12-15 systoles et qui atteignait son maximum après 22-24 systoles. Si l'acétylcholine était au contraire injectée dans la veine jugulaire, ce n'est qu'après 24 à 30 systoles que son action cardiaque commençait à se manifester. Nous avons observé en outre un renforcement net de ces ralentissements secondaires paresseux après administration de physostigmine.

Revenons encore à la question de l'accélération brusque du rythme qui, dans le cœur intoxiqué par la physostigmine, produit, après la stimulation vagale, l'inflexion caractéristique de la courbe des ordonnées du temps. Nous nous étions demandé si une inflexion analogue aurait pu être observée aussi sur des cœurs *normaux*. Dans quelques cas, avant l'intoxication par la physostigmine, nous avons observé, consécutivement à la stimulation vagale, « l'échelon »

(1) Cf. LE BLANC et C. DE LIND VAN WYNGAARDEN (5).

que nous avons décrit plus haut, et nous pensons que l'*inflexion* de la courbe enregistrée chez l'animal après physostigmine est identique à cet « échelon », bien qu'elle survienne en fait plus tard. Nous admettons donc que l'inflexion physostigmique est également causée par le fait qu'après cessation de la stimulation vagale, du sang contenant de l'acétylcholine encore capable d'avoir une action chronotrope négative, irrigue le nœud sinusal ; mais qu'au moment où se produit l'inflexion de la courbe, la concentration en acétylcholine tombe sous un certain seuil, de telle façon que le cœur se met à battre avec une plus grande fréquence. L'acétylcholine qui provient, soit des poumons, soit des oreillettes, soit encore des vaisseaux coronaires eux-mêmes, conserve une concentration active bien plus longtemps chez l'animal physostigminé que chez l'animal normal : ce qui s'explique parce que la destruction de l'acétylcholine est retardée par le toxique ; le fait que l'inflexion est d'autant plus tardive que l'action de la physostigmine est plus forte, s'accorde bien avec notre hypothèse. Car nous savons, d'après des recherches de FELDBERG et KRAYER (1), que le sang veineux coronaire de Chats physostigminés contient encore des quantités actives d'acétylcholine plusieurs minutes après une stimulation vagale.

APPENDICE

Alternance de la conduction de l'excitation et « périodes de Wenckebach »

Chez 5 Chats et 3 Lapins nous avons, soit après des stimulations vagales, soit vers la fin des expériences, enregistré les contractions ventriculaires du cœur dont l'état fonctionnel laissait à désirer : nous avons observé diverses arythmies qu'on pouvait rapporter à des troubles périodiques de la conduction intracardiaque de l'excitation.

Il est assez fréquent de voir, pendant des laps de temps plus ou moins longs, des ordonnées de temps dont la hauteur alterne. Les alternances d'intervalles courts et longs entre deux systoles ventriculaires sont dues à une alternance de la conduction de l'excitation (1) : c'est ce que montre particulièrement bien la courbe de la figure 9a.

(1) On trouvera des renseignements relatifs aux cas d'alternance de la conduction de l'excitation, publiés avant 1931, dans la revue de C. J. ROTHENBERGER (7).

Elle a été obtenue chez un Chat chez lequel, 80 secondes avant le début de notre graphique, la respiration artificielle avait été supprimée. Après une courte période d'alternance, à laquelle font passagèrement suite quelques intervalles de durée constante, commence une alternance de plus en plus marquée : la différence entre les intervalles courts et longs devient de plus en plus grande, en ce sens que les intervalles courts diminuent encore de durée, tandis que les intervalles longs augmentent ; ce qui est compréhensible si le rythme des oreillettes reste invariable. D'ailleurs, pendant cette période, le rythme auriculaire semble aussi se ralentir notablement, car la somme des deux derniers intervalles court et long (1.05 sec.) est un peu plus grande que le double d'un intervalle ventriculaire (0.5 sec.) avant le

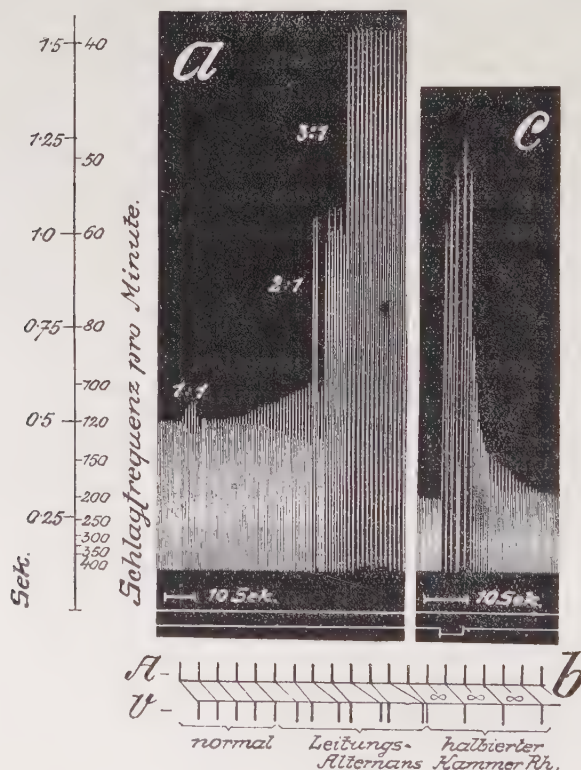


FIG. 9. — a) Alternance de la conduction intracardiaque avec passage au rythme a. v. 2/1 et 3/1 chez un cœur asphyxique (Chat n° 23 ; 13-V-1937 ; 3400 gr.).
 b) Schéma des troubles de conduction de la courbe a.
 c) Alternance de la conduction après une stimulation vagale (Chat n° 22 ; 12-V-1937 ; 2200 gr. — 0.3 mgr. de Physostigmine 4 minutes plus tôt).

début de l'alternance (la série des intervalles courts diminue consécutivement un peu moins vite que n'augmente celle des intervalles longs). Dans la figure 9b (schéma) on voit croître le retard de la conduction a.-v. lors de chaque seconde contraction, jusqu'à ce que finalement l'excitation n'atteigne plus le ventricule : il en résulte un rythme auriculo-ventriculaire 2/1. Ce rythme 2/1 (intervalles du début : 1.03 sec.) est temporairement interrompu par un rythme alternant 1/1 ; puis se produit de nouveau le rythme 2/1 et cela concurremment avec une alternance de la conduction qui conduit à un rythme auriculo-ventriculaire 3/1 (Intervalle : 1.54 sec.)

La courbe *c* de la figure 9 montre une alternance temporaire de la conduction consécutive à une stimulation vagale. Dans ce cas aussi (stimulation du pneumogastrique droit) on pourrait penser que le retard de la conduction n'est pas causé directement par la stimulation vagale, mais bien par le sang chargé d'acétylcholine qui arrive au faisceau de His.

Dans d'autres cas nous avons observé d'autres retards de conduction qui survenaient non après chaque deuxième, mais seulement après chaque troisième ou même quatrième systole de sorte que, sur la courbe des ordonnées du temps on voyait une ordonnée trop haute, suivie d'une ordonnée abaissée d'une valeur équivalente, suivie elle-même d'une ou éventuellement de deux ordonnées de hauteur normale.

On désigne sous le nom de « Périodes de Wenckebach » un groupement des systoles ventriculaires causé par l'absence périodique d'une systole ventriculaire, consécutivement à un trouble de conduction auriculo-ventriculaire qui se répète régulièrement.

Nous avons observé un groupement de ce genre sur le cœur d'un Chat décérébré moribond (figure 10). Dans notre tracé on voit le ventricule battre d'abord régulièrement au rythme de 240 par minute (1 période = 0.25 sec.). Puis surviennent cinq groupes, formé chacun de trois intervalles ventriculaires de durée différente ; dans chaque groupe, la durée de ces intervalles est respectivement de 0.43, 0.37 et 0.25 seconde. La somme de ces trois durées (0.99 sec.) est exactement le quadruple (1.00 sec.) de la durée d'une période du début du tracé ; par conséquent, dans chacun de ces cinq groupes, il n'y a que trois contractions ventriculaires pour quatre excitations auriculaires.

Comme le montre la figure 10a, l'inscripteur des ordonnées du temps (enregistrement des contractions ventriculaires) convient particulièrement bien à l'inscription de tels groupements de systoles. Mais l'analyse des « périodes de Wenckebach » exigerait la connaissance des variations du temps de conduction d'une systole à la suivante, ce que nous ne pourrions déterminer que d'après l'intervalle qui sépare les ondes P et R de l'électrocardiogramme. Nous ne pouvons par conséquent donner qu'une représentation schématisée du cas que nous avons observé (figure 10b), schéma dans lequel les temps de

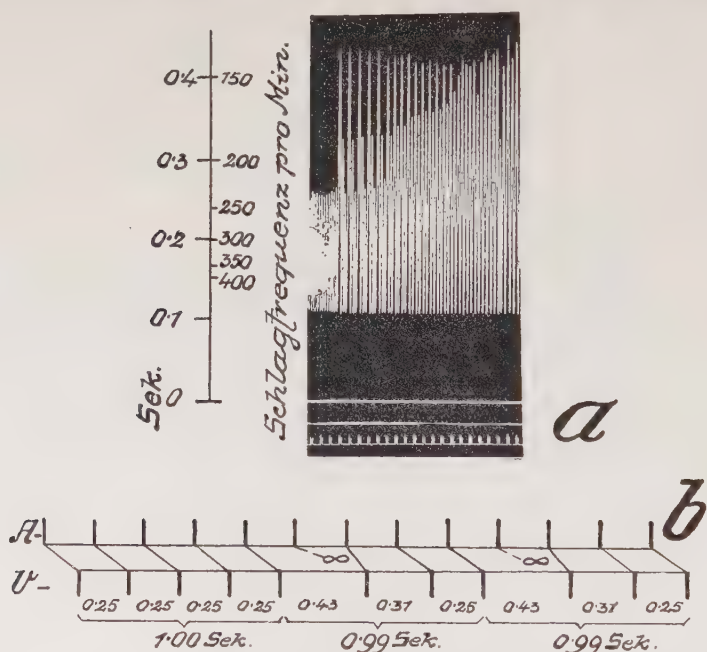


FIG. 10. — a) Transformation d'un rythme en apparence normal en rythme anormal avec périodes de Wenckebach et alternance de la conduction intra-cardiaque (*Chat n° 8*; 25-11-1937; décérébré).

b) Schéma des troubles de la conduction pendant deux périodes de la courbe a.

conduction sont hypothétiques. D'après la durée observée des périodes ventriculaires, nous pouvons admettre que, déjà lors des dernières contractions en apparence normales, le temps de conduction a.-v. était anormalement allongé (0.18 sec.) et qu'ensuite chaque quatrième excitation auriculaire était bloquée dans sa propagation aux ventricules. Après cet intervalle, relativement le plus long (0.43 sec.) du

groupe, le temps de conduction serait temporairement aussi court que le temps normal (0.1 sec.), ce qui correspond au schéma de Wenckebach ; mais dès la contraction suivante il s'allonge déjà (0.18 sec.).

Résumé

Le décours de la ré-accélération du cœur après des stimulations vagales a été étudié chez des Chats et des Lapins au moyen de l'Inscripteur de temps de Fleisch.

Ce n'est qu'exceptionnellement que cette augmentation de fréquence évolue de façon continue. Dans quelques cas rares, il se produit après la stimulation vagale une décharge d'adrénaline de nature vraisemblablement réflexe et qui paraît avoir son origine dans les zones vasosensibles ; elle produit une accélération passagère et subite de l'activité cardiaque. Dans d'autres cas, après la fin de la stimulation vagale, on observe une accélération plus faible, plus progressive et qui survient plus tôt que l'action de l'adrénaline : cette accélération est certainement d'origine nerveuse et doit être considérée comme la conséquence d'une excitation des nerfs accélérateurs.

Sur des cœurs intoxiqués par la physostigmine, on observe très régulièrement une augmentation brusque de la fréquence (« Inflexion physostigmique » des courbes d'augmentation de fréquence). Cette accélération brusque n'est sans aucun doute ni d'origine nerveuse, ni causée par une décharge d'adrénaline. On pourrait peut-être la mettre en parallèle avec un « échelon » d'accélération, observable après une stimulation vagale, sur des cœurs non traités par le toxique. Cet « échelon » semble causé par un apport temporaire au nœud sinusal de sang coronaire chargé d'acétylcholine, immédiatement après la fin de la stimulation vagale. Quelquefois, cet apport produit, au lieu d'un échelon, un nouveau ralentissement qui ne peut affecter qu'un petit nombre de contractions ; on peut de même expliquer des ralentissements nouveaux plus prolongés, qui s'observent de temps en temps après une stimulation vagale, par une action de l'acétylcholine qui, pendant la stimulation, diffuse dans le sang pulmonaire et qui arrive à des concentrations encore actives, aux centres auto-moteurs du cœur.

A diverses reprises, on a pu observer soit sur des cœurs en mauvais état, soit après des stimulations vagues, une alternance de la conduction intracardiaque. Chez un cœur moribond apparurent des « périodes de Wenckebach » typiques.

J'exprime ici ma vive reconnaissance à M. le Professeur Dr E. Th. von BRÜCKE qui a inspiré ce travail et qui m'a efficacement guidé dans la conduite des expériences et dans la rédaction du présent mémoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. FELDBERG, W. und O. KRAYER. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1933, CLXXII, 170.
 2. GREMELS, H. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1935, CLXXIX, 360.
 3. HANSEN, K. und W. RECH. — *Ztschr. f. Biol.*, 1932, XCII, 191.
 4. JOURDAN, F. et St. J. G. NOWAK. — *Arch. internat. Pharmacod. et Thérapie*, 1936, LIII, 121.
 5. LE BLANC, E. und C. DE LIND VAN WYNGAARDEN. — *Pflüger's Arch.*, 1924, CCIV, 601.
 6. PUDDU, V. — *Pflüger's Arch.*, 1937, CCXXXVIII, 467.
 7. ROTHBERGER, C. J. — *Ergebnisse d. Physiol.*, 1931, XXXII, 760.
 8. SCHERF, D. — *Zeitschr. exp. Med.*, 1929, LXV, 255.
 9. TOURNADE, A., M. CHABROL et S. TADITCH. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXIX 793, 879 et 801.
 10. TOURNADE, A. et M. CHABROL. — *Ibid.* 1925, XCIII, 934 et 1293.
 11. TOURNADE, A. — *Annales de Physiol.*, 1925, I, 281.
-

